



TITLE:

# (特集：PIVMECILLINAMによる尿路感染症の治療) 複雑性尿路感染症に対するメリシン錠の臨床的検討

AUTHOR(S):

尾本, 徹男; 八木, 弘朗; 黒田, 憲行; 中洲, 肇; 永芳, 弘之; 横山, 譲二; 村田, 純治; 石津, 芳和; 安藤, 征一郎; 清原, 宏彦

---

CITATION:

尾本, 徹男 ...[et al]. (特集：PIVMECILLINAMによる尿路感染症の治療) 複雑性尿路感染症に対するメリシン錠の臨床的検討. 泌尿器科紀要 1980, 26(特集号): 95-100

ISSUE DATE:

1980-08

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/122794>

RIGHT:

## 複雑性尿路感染症に対するメリシン®錠の臨床的検討

九州厚生年金病院泌尿器科

尾 本 徹 男・八 木 拓 朗  
黒 田 憲 行\*・中 洲 肇

新日鉄八幡製鉄所病院泌尿器科

永 芳 弘 之

新小倉病院泌尿器科

横 山 譲 二

村田皮膚泌尿器科

村 田 純 治

石津皮膚泌尿器科

石 津 芳 和

安藤皮膚泌尿器科

安 藤 征 一 郎

清原皮膚泌尿器科

清 原 宏 彦

CLINICAL EVALUATION OF MELYSIN® TABS IN  
THE TREATMENT OF COMPLICATED URINARY  
TRACT INFECTIONTetsuo OMOTO, Hiroo YAGI, Hajime NAKASU  
and Noriyuki KURODA*From the Department of Urology, Kyushu Kosei-nenkin Hospital, Kitakyushu*

Hiroyuki NAGAYOSHI

*From the Department of Urology, Yahata Seitetsusho Hospital, Kitakyushu*

Joji YOKOYAMA

*From the Department of Urology, Shinkokura Hospital, Kitakyushu*

Junji MURATA

*From Murata Hospital of Dermatology and Urology, Kitakyushu*

Yoshikazu ISHIZU

*From Ishizu Hospital of Dermatology and Urology, Kitakyushu*

Seiichiro ANDO

*From Ando Hospital of Dermatology and Urology, Kitakyushu*

Hirohiko KIYOHARA

*From Kiyohara Hospital of Dermatology and Urology, Kitakyushu*

Eight tablets (400 mg) of Melysin were administered daily for 7 days to 50 complicated urinary tract infection cases. Overall clinical efficacy rate was 17% in catheter indwelt group (24 cases) and 58% in no catheter indwelt group (19 cases), which was unexpectedly good result in comparison with treatment with other antibiotics. Among 52 isolated organisms, 10 strains were *P. aeruginosa* and 72% of the remaining 42 strains were eradicated by the treatment. In case of *E. coli*, 85% were eradicated while 26 strains of replaced organisms were newly appeared.

Though there was no side effect, transient elevation of GOT and GPT values was observed in two cases with history of hepatitis.

\* 現 九州大学医学部泌尿器科

## Table 1.

九州厚生年金病院 泌尿器科	尾本徹男	八木弘朗
	黒田憲行*	中洲 肇
新日鉄八幡製鉄所病院 泌尿器科	永 芳 弘 之	
新小倉病院 泌尿器科	横 山 譲 二	
村田皮膚泌尿器科	村 田 純 治	
石 藤 皮膚泌尿器科	石 田 芳 郎	
安 藤 皮膚泌尿器科	安 藤 征一郎	
清原皮膚泌尿器科	清 原 宏 彦	

(順不同) \*現九州大学 医学部 泌尿器科

なお既往にペニシリン系薬剤に過敏症をもつ患者、  
婦人および授乳中の患者、著明な胃腸障害、肝ならび  
腎機能障害を有する患者は除外した。

## 2. 投与方法

メキシシ®錠 1回 2錠 (100 mg), 1日 4回計 8錠 (400 mg) の7日間 連続経口投与とし、この投与法からはずれた場合は脱落例とした。副作用と思われる何らかの異常が出現した場合、直ちに内服を中止するむね、患者に指示した。投与期間中、他の抗生剤、化学療法剤の併用は行わず、カテーテル留置症例の洗滌は原則として行なわないこととした。

### 3. 検討項目

投与日の内服前および投与後 2 日以内に、尿および尿細菌陰性検査、末梢血検査（赤血球、白血球、ヘモグロビン、栓球、ヘマトクリット）血液生化学（GOT, GPT, Al-p, 総ビリルビン、LDH, BUN, Cr）を検査し、投与後は副作用調査を追加した。

尿細菌検査としての総菌数はウリカルト（第1化学薬品製）と各施設の細菌検査室，菌同定は同じく同検査室と武田薬品工業KK研究室にて行ない，データに相違が生じた場合は全員の検討会でいずれかを採用した。なお MIC 測定は武田薬品工業 KK に依頼した。

#### 4. 效果判定基準

UTI 研究会から提案されている薬効評価基準<sup>3)</sup>のなかの、複雑性感染症のそれに従った。すなわち薬

## Table 2. 膿尿に対する効果判定基準

判定時濃尿	冊	冊	10~29コ/hpf (+)	5~9コ/hpf (±)	(一)	
投薬前濃尿					2~4コ/hpf	0~1コ/hpf
冊						
冊						
10~29コ/hpf (+)						
5~9コ/hpf (±)						

 不変
  改善
  正常化

※：無数(視野の1/2以上)    †：多数(視野の1/2～30コ/hpf)

Table 3. 細菌尿に対する効果判定基準

交代菌 残存原因菌	0~<10 <sup>3</sup> コ/ml	≥10 <sup>3</sup> コ/ml
0	陰 性 化	菌 交 代
<10 <sup>3</sup> コ/ml	減 少	—
≥10 <sup>3</sup> コ/ml	不 変	不 変

Table 4. 総合臨床効果判定基準

膿尿 細菌尿	正常化	改 善	不 変
陰 性 化			
減 少			
菌 交 代			
不 変			

□ 著効    ▨ 有効    ▩ 無効

剤投与前後の膿尿と細菌尿の消長をおのおの判定し (Table 2, 3), この両者の組合せで総合臨床効果をみる方法 (Table 4) である. なお複雑性感染症の場合, 自覚症状の消長は, 総合臨床効果の指標としては原則として取り上げられていない.

## 成 績

### 1. 対象症例の背景

投与症例は計50例であった. 脱落例としての追跡不完全例や投与法逸脱例は1例もなかったが, 投与前菌数不足3例, 菌未同定4例が出たため, 効果検討症例は43例となった. 副作用調査は全例に行なった.

これら43例の背景をまずカテーテル留置群 (以下C群と略す) とカテーテル非留置群 (以下非C群と略す) に分けると, C群24例, 非C群19例となる. これらの性, 年齢, 感染症病名をみたのが Table 5 である. 病名中尿路感染症とは, 腎盂腎炎, 膀胱炎の一方だけとは言いがたいものを便宜上含めた.

Table 5.

		C群(24)	非C群(19)	計(43)
性	男	15	11	26
	女	9	8	17
年齢	34才		1	1
	40~49		2	2
	50~59	5	4	9
	60~69	7	6	13
	70~79	10	6	16
	80~81	2		2
感染症 病名	腎盂腎炎	4	3	7
	膀胱炎	7	11	18
	尿路感染症	13	5	18

基礎疾患を Table 6 に示した. 同一例に2つ以上ある場合もすべて記載した. たまたま悪性疾患は1例も含まれていなかった.

発症後の経過日数には一応の判断は下したが, 実際いつから尿路感染症が発生したのか決めかねる長期経過例が多く, 急性悪化2例を除き, すべて慢性感染症であった. なお菌培養の結果, 2種以上の菌をみた例が約1/4にみとめられた (Table 7).

Table 6.

基 礎 疾 患	C群	非C群	計
1. 神経因性膀胱	9	5	14
2. 前立腺肥大症	9	5	14
3. 前立腺結石	2	3	5
4. 腎結石	1	3	4
5. 膀胱結石	2	1	3
6. 水腎症	2	2	4
7. 膀胱憩室	1	2	3
8. 尿道狭窄	1	2	3
9. 膀胱瘻状態	2		2
10. 尿管皮膚移植状態	2		2
11. その他	2	4	6

Table 7.

	C群	非C群	計
1カ月未満	2	10	12
1~3 〃	3	5	8
3~6 〃	4	0	4
6~12 〃	1	1	2
1年以上	14	3	17
単 独 感 染	16	16	32
混 合 感 染	8	3	11

### 2. 臨床効果

まず膿尿に対する効果を, Table 2 に従って判定した結果が Fig. 1 である. C群の正常化, 改善合せて17%に対し, 非C群は同じく合せて64%であった.

つぎに細菌尿に対する効果を, Table 3 に従って判定した結果を, 全症例に対するものを Fig. 2 上段, 本剤が無効とされる緑膿菌例を除いた場合を同下段に示した. 全症例でのC群は, 陰性化, 減少合せて12

Fig. 1. 膿尿に対する効果

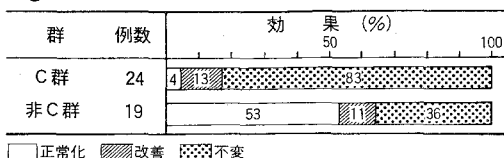
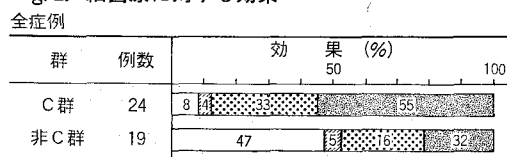
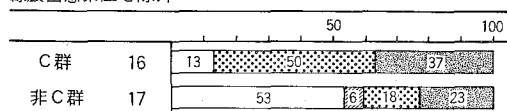


Fig. 2. 細菌尿に対する効果



緑膿菌感染症を除外



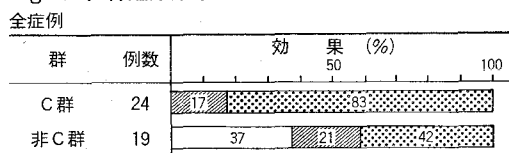
□ 陰性化    ▨ 減少  
 ▤ 菌交代    ▩ 不変

%, 菌交代 33% に対し, 非 C 群は同じく合せて 52%, 交代 16% であった。

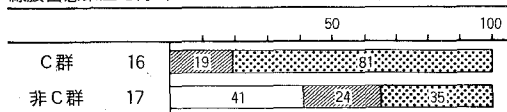
以上の膿尿と細菌尿への効果を組合せて, Table 4 に従って総合臨床効果を判定し, 全症例と緑膿菌例を除外した場合の 2 つに分けて示した (Fig. 3)。

全症例でみると, C 群 24 例では著効例なく, 有効 17%, 無効 83%, 非 C 群 19 例では著効 37%, 有効

Fig. 3. 総合臨床効果

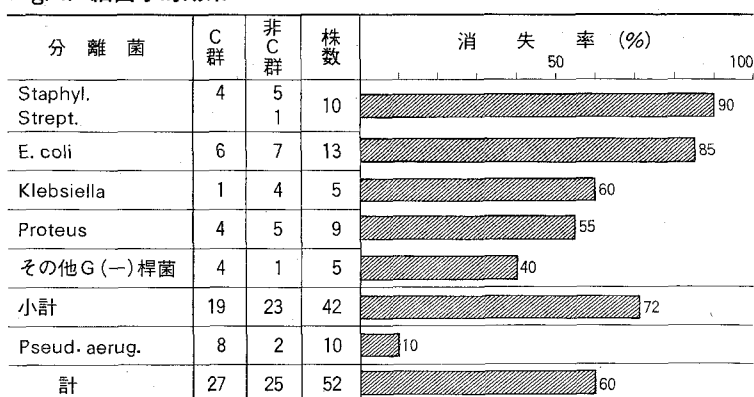


緑膿菌感染症を除外



□ 著効    ▨ 有効    ▤ 無効

Fig. 4. 細菌学的効果



21%, 無効 42% で 著効, 有効合せて 58% を示した。なお緑膿菌例 10 例を除いた C 群 16 例では有効 19%, 無効 81%, 非 C 群 17 例では著効 41%, 有効 24%, 無効 35% で 著効, 有効合せて 65% の高率を示した。

### 3. 細菌学的効果

C 群, 非 C 群別の分離菌計 52 株の内訳と, 菌株別の消失率を Fig. 4 に示す。E. coli 13 株は 85% 消失しており, 全体として 52 株中 31 株 60%, 緑膿菌を除く 42 株中 30 株 71% の消失率であった。

本剤投与後の出現細菌は, 緑膿菌 8 株 (30.8%) を筆頭に, 計 26 株をみとめた (Table 8)。

Table 8. 投与後出現細菌

投与後出現細菌	株数 (出現頻度)
Ps. aeruginosa	8 (30.8%)
Staphylococcus	4 (15.4%)
Proteus	3 (11.5%)
Yeast	3 (11.5%)
Kleb. ozanae	2 (7.7%)
E. coli	2 (7.7%)
その他	4 (15.4%)
計	26 (100.0%)

分離菌 44 株について,  $10^6$  cells/ml レベルで測定された MIC 分布を Table 9 に示す。少数例の検討ではあるが, 本剤の特長とされる E. coli により成績であった。

### 4. 副作用および検査値異常について

計 50 例に副作用の有無を調査したが, 1 例も経験しなかった。

検査により GOT, GPT, BUN, creatinine 赤血球数, 白血球数, 各 44 例, Al-p, Hb, ヘマトクリット,

Table 9. 分離菌のMIC分布

分離菌	株数	MIC ( $\mu$ g/ml)								
		0.2	0.39	0.78	1.56	6.25	12.5	25	100	>100
<i>E. coli</i>	12	1	3	2	2	2	1			1
<i>Klebsiella</i>	5		1			1				3
<i>Proteus</i>	9					1		1		7
<i>Pseud. aerug</i>	8								1	7
その他 G (-) 桿菌	4	1								3
G (+) 球菌	6						2		1	3

10<sup>6</sup> cells/ml

各42例, LDH 40例, 総ビリルビン 36例の投与前後の推移をみる事ができた. その結果 2例において GOT (32→85, 46→206), GPT (24→112, 29→189)の変動をみたほかは, 本剤による異常はみとめなかった. なお GOT, GPT 変動例は, たまたま両者とも過去6カ月以内に慢性肝炎の既往があり, 本剤投与終了後1カ月目には, ともに正常値に復した.

## かんがえ

第一線病院の泌尿器科外来には, Table 6 に示したような種々の尿路疾患を有しながら, 何らかの理由でその完治を望みえない患者が, 数多く通院している. そのなかには長期の留置カテーテル例も多く, ほとんどが膿尿と細菌尿を伴う複雑性尿路感染症を合併している. これら外来感染症の分離菌は, グラム陰性桿菌が多く (80%前後), *E. coli* が主体 (25~45%) をなしているという<sup>4)</sup>.

メリシン®錠はグラム陰性桿菌とくに *E. coli* に強い抗菌活性を示し, ABPC 耐性 *E. coli* にも感受性があり, 尿中排泄率の高い<sup>5)</sup> 小型経口剤であることなどから, 尿路感染症の外来治療に適した薬剤と考えられたので, われわれは難治性の複雑性感染症にしばって, 1日 400 mg, 7日間のやや多めの投与量と期間で, その薬効を検討した.

その結果 C 群 24例では, 著効 0, 有効 17% (緑膿菌例を除くと 19%), 非 C 群 19例では, 著効 37, 有効 21 の計 58% (緑膿菌例を除くと 65%) と予期以上により成績であった. これは石神<sup>2)</sup>の全国集計 126例中 45.1%, 桐山ら<sup>6)</sup>の緑膿菌例を除く C 群 17例 29.4%, 非 C 群 51例 64% などの有効率と同じく, 他の経口ペニシリン製剤やセファロsporin系薬剤に比べ<sup>7)</sup> 優れた成績を考えられた.

ただし複雑性尿路感染症の薬効評価は, 宿主側の条件があまりに異なるため, 客観的評価がむずかしい場合が多いのも事実であり<sup>8)</sup>, われわれの検討でも, 長期に留置カテーテルをもった無症候性膿尿, 細菌尿例

に, その印象が強かった. この種の症例には長期にわたる根気づよい follow up が必要と思われた.

細菌学的検討では *E. coli* 13株中 85% の消失をみるとめ, 従来の報告を確認する成績であった. なお52株の分離菌に対し26株の交代菌出現をみたことは, 本疾患群の治療の困難さを示すものと思われた.

副作用は投与量 400 mg/日 と多めで, 対象に高齢者が多かったにもかかわらず, 50例中 1例も経験しなかった. 桐山ら<sup>6)</sup> も同じく 106例中 1例もみとめず, 石神ら<sup>9)</sup> は二重盲検法での 112例中 3例に投与続行可能ななどの刺激, 口唇のはれ, 頭痛をみたのみという. 本剤が従来の同系の薬剤に比し, 小型で少量投与ですむ点が副作用の減少に影響しているものと推測された.

検査値異常として, 全国検討の 640例では赤血球減少, GOT, GPT, AL-p の上昇が少数例報告されているが<sup>2)</sup>, われわれの場合肝炎の既往をもった2例に, GOT, GPT の一過性上昇がみられたのみで, 調査した末梢血, 血液生化学に変化はなかった.

## ま と め

1. 北九州市在の第一線病院泌尿器科 7施設の外来において, 複雑性尿路感染症 50例にメリシン®錠 8錠 (400 mg)/日を7日間投与し, その薬効をカテーテル留置群とカテーテル非留置群に分けて評価した.

2. 総合臨床効果は C 群 24例 17%, 非 C 群 19例 58%の有効率で, 予期以上の好結果であった.

3. 分離菌 52株中, 緑膿菌 10株をのぞく 42株の消失率は 71% で, *E. coli* 13株は 85% の消失をみたが, 26株の交代菌出現をみた.

4. 副作用はみとめなかったが, 2例の肝炎既往者に一過性の GOT, GPT 上昇を経験した.

## 文 献

- 1) Lund, F. & Tybring, L.: 6 $\beta$ -Amidinopenicillanic acids - a new group of antibiotics. *Nature New Biol.*, **236**: 135~137, 1972.

- 2) 石神襄次：わが国における Pivmecillinam の基礎的，臨床的研究のまとめ. *Chemotherapy*, 25: 1~11, 1977.
- 3) 大越正秋・河村信夫：尿路感染症における薬効評価基準. *臨泌*, 34: 85~91, 1980.
- 4) 中牟田誠一・ほか：尿路感染分離菌の年次的変遷 (第9報). *西日泌尿*, 41: 697~709, 1979.
- 5) 三田俊彦・ほか：尿路感染症に対する Pivmecillinam の基礎的，臨床的研究. *Chemotherapy*, 25: 261~271, 1977.
- 6) 桐山菅夫・ほか：複雑性尿路感染症に対するメリスンの治療効果にかんする open study. *泌尿紀要*, 25: 863~870, 1979.
- 7) 林 睦雄・中野 博：複雑性尿路感染症に対する Pivmecillinam の臨床使用経験. *Chemotherapy*, 25: 289~297, 1977.
- 8) 小出卓生・ほか：複雑性尿路感染症に対する Pivmecillinam の臨床的検討. *泌尿紀要*, 25: 1343~1347, 1979.
- 9) 石神襄次・ほか：急性単純性膀胱炎を対象とした Pivmecillinam の臨床評価. *Chemotherapy*, 25: 323~338, 1977.

### お わ び

- Table 4 の陰性化・正常化の欄を 著効 (□)
- Fig. 4 の小計を 71% に訂正させていただきます.